

WEST**End of Result Set**

Generate Collection

L1: Entry 1 of 1

File: DWPI

Nov 4, 1976

DERWENT-ACC-NO: 1976-88759X

DERWENT-WEEK: 197648

COPYRIGHT 2000 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Antibacterial compsns. contg. amylase - a sulphonamide and a diaminopyrimidine, esp. sulphamethoxazole and trimethoprim

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE

CODE

PARCOR

PARCN

PRIORITY-DATA:

1975FR-0015038

May 14, 1975

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
BE 841424 A	November 4, 1976	N/A	000	N/A
CA 1036936 A	August 22, 1978	N/A	000	N/A
<u>DE 2617876 A</u>	November 25, 1976	N/A	000	N/A
FR 2321283 A	April 22, 1977	N/A	000	N/A
GB 1503856 A	March 15, 1978	N/A	000	N/A
IL 49563 A	December 17, 1978	N/A	000	N/A

INT-CL (IPC): A61K 31/50; A61K 37/54; C07D 239/48; C07D 261/16; C07G 7/02

ABSTRACTED-PUB-NO: BE 841424A

BASIC-ABSTRACT:

Antibacterial compsn. contains as active ingredients a diaminopyrimidine (I); a sulphonamide (II) and amylase (III); prf. 10-1000 wt. pts. (I); 100-10000 wt. pts. (II) and 1000-105 units of (III). Specifically the ingredients are trimethoprim (Ia); sulphamethoxazole (IIa) and alpha-amylase (IIIa). Antibiotic combinations of (Ia) and (IIa) are known; the addition of (IIIa) improves the bactericidal effect. The compsns. are useful for treating e.g. acute and chronic broncho-pulmonary infections; urinary tract infections; septicaemia; generalised infections caused by Proteus and Staphylococcus etc. (IIIa) is known to facilitate digestion; to have anti-inflammatory and anti-oedema activity and to improve in vivo diffusion of tetracyclines.

TITLE-TERMS: ANTIBACTERIAL COMPOSITION CONTAIN AMYLASE SULPHONAMIDE
SULPHAMETHOXAZOLE TRIMETHOPRIM

DERWENT-CLASS: B05

CPI-CODES: B04-B02C; B07-D12; B07-E01; B12-A01;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 *01*

Fragmentation Code

V800 M431 P220 M782 R000 M423 M902

Chemical Indexing M2 *02*

Fragmentation Code

K0 H1 M123 M147 M210 M211 M231 M240 M281 M311
M320 C316 F620 G100 M531 K350 H141 M431 P220 M510
M521 M540 M782 R000 M413 M902

Chemical Indexing M2 *03*

Fragmentation Code

H1 H5 M123 M132 M283 M210 M231 M270 M311 M332
M321 M342 M340 F541 G100 M531 H122 H123 H541 H543
M431 P220 M510 M521 M540 M782 R000 M413 M902

Int. Cl. 2:

A 61 K 37/54

A 61 K 31/505

A 61 K 31/18

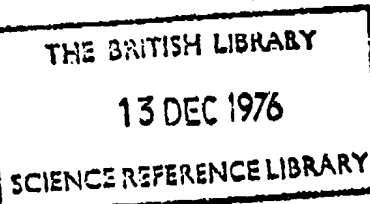
A 61 K 31/635

(51)

(19)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 26 17 876 A 1

(11)

Offenlegungsschrift 26 17 876

(21)

Aktenzeichen:

P 26 17 876.7

(22)

Anmeldetag:

23. 4. 76

(23)

Offenlegungstag:

25. 11. 76

(31)

Unionspriorität:

(42) (43) (31)

14. 5. 75 Frankreich 7515038

(52)

Bezeichnung:

Pharmazeutisches Mittel mit antibakterieller Wirkung

(71)

Anmelder:

Parcor, Paris

(74)

Vertreter:

Bartels, H.; Brandes, J., Dipl.-Chem. Dr.; Held, M., Dr.-Ing.;
Wolff, M., Dipl.-Phys.; Pat.-Anwälte, 7000 Stuttgart u. 8000 München

(72)

Erfinder:

Amselem, Armand, Toulouse (Frankreich)

DT 26 17 876 A 1

2617876

Dr.-Ing. Wolff
H. Bartels
Dipl.-Chem. Dr. Brandes
Dr.-Ing. Held
Dipl.-Phys. Wolff

Reg. Nr. 124 9638 München 22, Thierachstraße 8

Tel. (089) 293297
Telex 05 23325 (patwo d)
Telegrammadresse:
wolffpatent, münchen
Postcheckkonto Stuttgart 7211
(BLZ 00010070)
Deutsche Bank AG, 14/28630
(BLZ 80070070)
Bürozeit: 8-12 Uhr, 13-16.30 Uhr
außer samstags

8. April 1976

R/dö

PARCOR
Paris, Frankreich

Pharmazeutisches Mittel mit antibakterieller Wirkung

609848/1018

- 2 -

Pharmazeutisches Mittel mit antibakterieller Wirkung

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Mittel, das sich durch eine antibakterielle Wirkung auszeichnet und als aktive Komponente eine Kombination aus einem Diaminopyrimidin, einem Sulfamid und Amylase enthält.

Die Diaminopyrimidine haben bekanntlich eine antibakterielle Aktivität, wie dies z. B. aus den Arbeiten von Hitchings et al (J. Biol. Chem., 174, 1948, 765 - 766) hervorgeht. Unter diesen Verbindungen fand insbesondere das unter der freien internationalen Kurzbezeichnung Trimethoprim bekannte 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin weit verbreitete Anwendung aufgrund seiner guten Verträglichkeit und seiner antiinfektiösen Wirkung, die ebenfalls bekannt sind (vgl. z. B. Roth et al, J. Mednl. Pharm., Chem., 5, 1962, 1103 - 1123).

Ferner wurde gefunden, daß Trimethoprim eine Wirkungssteigerung gegenüber Sulfamiden ausübt (vgl. z. B. Elion et al., J. Biol. Chem., 208, 1954, 477 - 488), insbesondere bei dem unter der freien internationalen Kurzbezeichnung Sulfamethoxazol bekannten 5-Methyl-3-sulfanilamido-isoxazol.

Trimethoprim und Sulfamethoxazol wurden auch bereits kombiniert angewendet und in der Literatur wird über die antibakterielle Aktivität dieser Kombination bereits berichtet (vgl. z. B. Pechere et al, Therapie, 25, 1970, 13 - 28).

Erfindungsgemäß wird Amylase der Kombination aus Diaminopyrimidin und Sulfamid zugefügt. Das Vorliegen dieses Enzyms in dem erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel führt überraschenderweise zu Effekten, die denjenigen, die mit der Zweierkombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol in üblicher bekannter Weise erhalten werden, klar überlegen sind. Die Amylase kann pflanzlichen, bakteriellen oder tierischen Ursprungs oder aus

30004871013

- 3 -

Pilzen extrahiert sein; es handelt sich dabei um ein lösliches Enzym, das in klassischer Weise in der Therapie Verwendung findet zur Erleichterung der Verdauung von stärkehaltigen Substanzen oder bei Verdauungsstörungen im Falle einer Stärkedyspepsie oder Hyperchlorhydrie. Neuere Arbeiten haben gezeigt, daß α -Amylase auch mit wertvollen antiinflammatorischen und anti-oedematösen Eigenschaften ausgestattet ist. Weitere Arbeiten haben gezeigt, daß α -Amylase im tierischen Organismus eine erhöhte Diffusion von Antibiotika vom Typ der Tetracycline bewirkt (vgl. z. B. Comm. Soc. Pharm. Toulouse, 5. Dezember 1973).

In der Regel werden etwa 10 bis 1000 Gew.-Teile Diaminopyrimidin pro 100 bis 10 000 Gew.-Teile Sulfamid und pro 1000 bis 100 000 Amylase-Einheiten kombiniert. Als Einheit der Amylase ist diejenige Enzymmenge definiert, die 1 mg lösliche Stärke bei 37 °C in 100 Sekunden abbaut.

Die aktive Komponente kann in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermittel vorliegen.

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel weist sehr wertvolle therapeutische Eigenschaften auf, die aus einer bemerkenswert hohen synergistischen Wirkung der die aktive Komponente bildenden Verbindungen resultieren.

Das erfindungsgemäße Mittel wird in der Regel in für eine orale Verabreichung geeigneten Formen angeboten, z. B. in Form von Tabletten, Dragees, mit Lack überzogenen Tabletten, Gelkapseln oder Puder.

Die überraschenden Wirkungen des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittels ergeben sich aus Untersuchungen im Vergleich zu den bakteriziden Eigenschaften der bekannten Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Zur Durchführung dieser Versuche wurde der synergistische Effekt des erfindungsgemäßen

609848/1018

- 4 -

Mittels bei Infektionskrankheiten untersucht. Es zeigte sich, daß sich das erfindungsgemäße Mittel durch eine bakterizide Wirkung auszeichnet, die derjenigen der bekannten Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim klar überlegen ist.

Die experimentellen Untersuchungen, welche die wertvollen Eigenschaften des erfindungsgemäßen Mittels beweisen, wurden an verschiedenen in Krankenhäusern isolierbaren Mikroorganismenstämmen unter den folgenden Bedingungen durchgeführt:

1. Materialien und Methoden:

- 1.1 Bei den verwendeten Mikroorganismenstämmen handelte es sich um *Escherichia coli* K 12 und *Staphylococcus aureus* 209 P; die getesteten Mikrobenstämme wurden Krankenhauspatienten entnommen.
- 1.2 Das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel wurde in destilliertem Wasser gelöst in solcher Menge, daß 10 mg Trimethoprim, 50 mg Sulfamethoxazol und 400 Einheiten α -Amylase vorlagen.
- 1.3 Als synthetisches Kultivierungsmedium wurde das von Adams und Roe in J. Bact., 49, 1946, 401 - 409 beschriebene Nährmedium verwendet.
- 1.4 Impfstoff: Jeder getestete Mikrobenstamm wurde in das angegebene Nährmedium eingimpft und nach 24 Stunden langer Kultivierung wurde eine Verdünnung durchgeführt, bis der Impfstoff etwa 10^5 Keime/ml enthielt.
- 1.5 Herstellung der Teströhrchen und Auszählung: Jedes Hämolyseröhrchen enthielt 0,4 ml des angegebenen Adams und Roe-Nährmediums, 0,1 ml Impfstoff und 0,5 ml zu testende Lösung. Nach 18 Stunden langer Inkubation im Trockenschrank bei 37°C wurde sodann eine Auszählung der Überlebenden

609348/1013

- 5 -

Keime vorgenommen; diese Auszählung wurde durchgeführt durch Beimpfen von 1/10 ml auf eine Petrischale, die Sojatrypticase-Agar-Agar enthielt.

- 1.6 Untersuchung der bakteriziden Wirkung des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittels: 25 Röhrchen wurden beimpft mit jedem der getesteten Stämme. Das Röhrchen 1 diente als Blindprobe und enthielt kein Arzneimittel. Die Röhrchen 2 bis 9 enthielten ein Gemisch aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol im Verhältnis von 1 : 5, wobei die Gesamtmenge des Gemisches abgestuft war zwischen 1 und 128 mg/ml. Die Röhrchen 10 bis 17 enthielten das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel in den unter 1.2 angegebenen Mengenverhältnissen. Die Röhrchen 18 bis 25 enthielten Amylase in einer Konzentration von 0,044 E/ml.

2. Ergebnisse:

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I aufgeführt und dienen zur Erläuterung, ohne die Erfindung darauf zu beschränken. Die in der Tabelle wiedergegebenen Ergebnisse geben den Prozentsatz an Überlebenden Keimen unter den angegebenen Bedingungen wieder.

609848/1018

- 6 -

T a b e l l e I

Krank- heits- keime	α -Amy- lase 0,044 E	Trimethoprim + Sulfamethoxazol 1/5 (μ g/ml)	Trimethoprim + Sulfamethoxazol + α -Amylase	{ 1/5 μ g/ml 0,04 E α -Amy- lase/ml
Kleb- siella	99 pro 100	0,1 pro 100 überlebende Keime bei der Konzentration 4	0,03 pro 100 überlebender Keime bei der Konzentration 4	
Sal- monel- la bovis morti- ficaus	98,7 pro 100	12 pro 100 überlebende Keime bei der Konzentration 2	1 pro 100 überlebende Keime bei der Konzentration 2	
Borde- tella bron- chisep- tia	100 pro 100	8 pro 100 überlebende Keime bei der Konzentration 8	1,5 pro 100 überlebende Keime bei der Konzentration 8	
Ente- robac- ter	97 pro 100	3 pro 100 überlebende Keime bei der Konzentration 16	0,9 pro 100 überlebende Keime bei der Konzentration 16	

Die Ergebnisse zeigen, daß praktisch keine bakterizide Wir-
kung mit α -Amylase allein erzielt wird.

609848/1018

2617876

- 3 -

Ferner ist ersichtlich, daß die bakterizide Wirkung unvollständig ist mit der Kombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Demgegenüber wirkt das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel potentialisierend und führt in allen Fällen zu einer jeweils erhöhten bakteriziden Wirkung. Der synergistische Effekt, der mit dem erfindungsgemäßen Arzneimittel zu beobachten ist, ermöglicht somit eine Erhöhung der bereits bekannten bakteriziden Wirkung der Kombination Trimethoprim-Sulfamethoxazol.

Weitere Versuche wurden in vivo durchgeführt. Mäusen des Stammes Swiss mit einem Körpergewicht zwischen 18 und 20 g wurde intraperitoneal eine Injektion der Kultur *Proteus vulgaris* verabreicht. Das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel wurde durch einen Magenschlauch in Form einer Suspension in einer wäßrigen Lösung von 1 % Carboxymethylzellulose in einem Volumen von 1 ml eingeführt; die erste verabreichte Dosis erfolgte 5 Minuten nach der intraperitonealen infizierenden Injektion und die Behandlung wurde 4 Tage lang fortgesetzt jeweils ein Mal pro Tag. Die Versuchstiere wurden 14 Tage lang beobachtet. Es wurde die Zahl der Überlebenden Tiere nach Ablauf dieser Untersuchungszeit bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II aufgeführt, wobei die Versuche mit dem erfindungsgemäßen Mittel im Vergleich zu dem bekannten Gemisch aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol sowie im Vergleich zu Amylase durchgeführt wurden.

609848/1018

2617876

T a b e l l e II

α -Amylase	Trimethoprim (T) + Sulfamethoxazol (S) verabreichte Dosis/kg			Trimethoprim (T) + Sulfamethoxazol (S) + α -Amylase (A) verabreichte Dosis/kg		
	überlebende Tiere	T	S	überlebende Tiere	T	S A
Dosis (kg)						
500 E	0/8	50 mg	20 mg	2/8	50 mg	20 mg 500 E
1000 E	0/8	50 mg	50 mg	3/8	50 mg	50 mg 1000 E
1500 E	0/8	50 mg	100 mg	3/8	50 mg	100 mg 1500 E
						überlebende Tiere
						4/8
						6/8
						7/8

609848/1018

- 9 -

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß bei diesem in vivo-Ver- such die Aktivität des erfindungsgemäßen Arzneimittels ein- deutig höher liegt als diejenige der Kombination Trimethoprim- Sulfamethoxazol. Es ist somit ersichtlich, daß die Komponenten des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittels eine synergi- stische Wirkung entfalten und daß das Vorliegen der α -Amylase in der Kombination die Erzielung verbesserter Ergebnisse und Überraschender Effekte ermöglicht.

Im folgenden werden Beispiele für pharmazeutische Zubereitun- gen unter Verwendung des erfindungsgemäßen Arzneimittels ge- geben, die wiederum nur der Erläuterung dienen und die Erfin- dung keineswegs beschränken.

1. Tabletten

Trimethoprim	0,080 g
Sulfamethoxazol	0,350 g
α -Amylase	3000 E
Trägermittel (Getreidestärke, Lactose, Gelatine, Talk, Magnesiumstearat)	q.s.p. 1 Tablette à 700 g

2. Kindertabletten

Trimethoprim	0,020 g
Sulfamethoxazol	0,100 g
α -Amylase	1500 E
Trägermittel (Polyäthylenglycol 600, Kartoffelmehl, Carboxypolymethylen, Magnesiumstearat, Talk)	q.s.p. 1 Tablette à 0,320 g

- 11 -

- akute und chronische Bronchial-Lungeninfektionen
- Genital-Harnweginfektionen
- Leber-Verdauungstraktinfektionen
- Infektionen der Haut und der Weichteile
- Infektionen der HNO- und Mundsphäre
- Septikämie durch verschiedene Krankheitserreger und
- Allgemeininfektionen, z. B. durch Proteus- und Staphylococcenarten.

Das erfindungsgemäße Mittel ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Allergie gegen Sulfamide.

- . -

- 12 -

P a t e n t a n s p r ü c h e

- ① Pharmazeutisches Mittel mit antibakterieller Wirkung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Kombination aus einem Diaminopyrimidin, einem Sulfamid und Amylase als aktive Komponente.
2. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Amylase um α -Amylase handelt.
3. Pharmazeutisches Mittel nach Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Diaminopyrimidin um Trimethoprim handelt.
4. Pharmazeutisches Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Sulfamid um Sulfamethoxazol handelt.
5. Pharmazeutisches Mittel nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es 10 bis 1000 Gew.-Teile Diaminopyrimidin pro 100 bis 10 000 Gew.-Teile Sulfamid und 1000 bis 100 000 Amylase-Einheiten enthält.

- . -

609848/1018